

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 101 14 283.8

Anmeldetag: 23. März 2001

Anmelder/Inhaber: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Bad Homburg/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Konzentrationsermittlung;
Dialysegerät

Priorität: 22.12.2000 DE 100 64 179.2

IPC: A 61 M, G 01 N

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 06. Dezember 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky



23.03.2001

03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Konzentrationsermittlung; Dialysegerät

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der Konzentration eines in einem Komplex gebundenen Ions, Atoms oder Moleküls.

Zahlreiche Ionen, Atome und Moleküle liegen nicht isoliert, sondern in Form verschiedenster Komplexe vor. Dies betrifft sowohl Ionen, Atome und Moleküle im Blutkreislauf eines Patienten als auch in Blut, das zum Zwecke einer bestimmten Blut- bzw. Patientenbehandlung dem Patienten entnommen und außerhalb des Körpers mit geeigneten Komplexbildnern versetzt wird.

Ein Beispiel für die Komplexierung von Ionen ist die sogenannte citrat-antikoagulierte Hämodialyse/Hämofiltration. Hier erfolgt eine Komplexierung von Ca^{++} -Ionen des Blutes im extrakorporalen Blutkreislauf mittels Citrat, um während der Behandlung, vor allem während des Blut-Membran-Kontaktes im Dialysator, die Blutgerinnung zu hemmen.

Bei den meisten Hämodialysepatienten ist heute eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich. Standard ist die Verwendung von unfraktioniertem Heparin, das mit einer Spritzenpumpe in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Schlauchsystems infundiert wird. Die Verwendung sowohl von unfraktioniertem Heparin wie auch von alternativen Antikoagulantien wie niedermolekularem Heparin oder Hirudin ist für einen Teil der Patienten sowie auch für andere extrakorporale Bluttherapien aus den folgenden Gründen problematisch:

Die Antikoagulation wirkt systemisch (d. h. nicht nur beim Membrankontakt im extrakorporalen Kreislauf, sondern im ganzen Körper), was zu einer für einige Patienten kritischen Blutungsgefährdung führt. Insbesondere im intensivmedizinischen Bereich sind 30 – 40 % der Patienten blutungsgefährdet.

Einige Patienten zeigen Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. die heparininduzierte Thrombozytopenie, die eine Verwendung dieser Antikoagulantien ausschließen.

Adsorptive Therapien (z. B. Leberersatztherapie) können mit einer Verwendung z. B. von Heparin inkompatibel sein, wenn dieses die (zur Adsorption von Toxinen vorgesehenen) Bindungsstellen des Adsorbers absättigt.

Eine Alternative, die die aufgezählten Probleme vermeidet, ist die regionale Gerinnungshemmung (nur im extrakorporalen Kreislauf, vor allem während des Blut-Membran-Kontakts) durch Citrat. Bei diesem, in Fig. 1 dargestellten Verfahren wird die Konzentration an freiem Calcium (Ca) durch Zugabe von Trinatrium-Citrat an der Stelle gemäß Pos. 1 in Fig. 1 soweit herabgesetzt, daß die Gerinnungskaskade unterbrochen wird. Zwei Citrat-Moleküle bilden dabei jeweils mit drei Ca-Ionen einen Komplex. Zur Konzentrationsreduktion trägt auch die Verwendung von Ca-freiem Dialysat gemäß Pos. 2 in Fig. 1 und der dadurch bedingte Ca-Entzug bei. Um eine Depletion des Körpers an Ca und Mg (welches ebenfalls von Citrat gebunden wird) zu vermeiden, muß eine weitere Lösung (siehe Pos. 3 in Fig. 1), welche Ca- und Mg-Ionen in adaptierter Konzentration enthält, in

den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs oder in einen separaten venösen Zugang infundiert werden.

Klinische Studien [Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS, „Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate“. The American Journal of the Medical Sciences (1961); Janssen MJMF et al., „Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients“, Kindney Int (1996) 49:806-813; Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM, „Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients“. Kidney Int (1990) 38:976-981] weisen nach, daß die regionale Citrat-Antikoagulation sehr wirksam die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf verhindert. Gleichzeitig wird ein erhöhtes Blutungsrisiko für den Patienten vermieden. Die Citratdialyse gilt daher als interessante, wirkungsvolle Alternative zur herkömmlichen Heparin-Antikoagulation für jenen Teil der Patientenpopulation, bei der – wie oben beschrieben – die Verwendung von Heparin nachteilig oder klar kontraindiziert ist.

Trotz dieser klaren therapeutischen Vorteile wird die Citrat-Antikoagulation bisher nur in geringem Umfang, und nicht als automatisiertes, standardisiertes Verfahren eingesetzt. Die Gründe dafür sind:

1. Der erhöhte Aufwand: Bei der herkömmlichen Dialyse wird Standard-Dialysierflüssigkeit sowie eine geringe Menge Heparin benötigt. Bei der Citratdialyse werden üblicherweise drei Lösungen benötigt: Die Ca- und Mg-freie, in Na- und Bicarbonatgehalt adaptierte Dialysierflüssigkeit, die Trinatriumcitratlösung, und die $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -Lösung.
2. Sicherheitsaspekte bei der Dosierung der $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -Lösung: Wird hier falsch dosiert, kann schnell eine lebensbedrohliche Situation entstehen (Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand). Eine falsche Dosierung kann sich aufgrund technischer Probleme (z. B. Ausfall der Pumpe, Lecks etc.) oder aber durch falsche Ermittlung des Ca-Bedarfs ergeben.

3. Konsequenzen einer Zufuhr von Citrat bzw. den $\text{Ca}_3\text{-Cl}_2$ bzw. $\text{Mg}_3\text{-Cl}_2$ -Komplexen: Metabolische Alkalose, unphysiologische Ca-Konzentration.

Der Mehraufwand des Verfahrens kann durch geeignete technische Realisierung begrenzt werden; gewisse Mehrkosten sind bei Patienten mit Heparinunverträglichkeiten durchaus gerechtfertigt. Die Zufuhr von Citrat bzw. Citratkomplexen läßt sich durch effizienten Entzug über die Membran (Verwendung eines großflächigen Highflux-Filters, evtl. In Kombination mit postdilution-HDF) stark reduzieren. Eine geringe verbleibende Zufuhr ist wahrscheinlich tolerierbar; falls nicht, kann sie auch durch geeignete Modellierung des Dialyseprozesses und der Metabolisierung der Komplexe abgeschätzt und kompensiert werden.

Aus der WO 91/06326 ist ein citrat-antikoaguliertes Dialyseverfahren bekannt. Als Antikoagulant wird in der arteriellen Zufuhrleitung des extrakorporalen Blutkreislaufes Trinatriumcitrat zugegeben, wobei die zugegebene Menge an Trinatriumcitrat pro Zeiteinheit lediglich der Blutstromrate im extrakorporalen Kreislauf angepaßt wird. Bei einem Anstieg bzw. einer Verringerung der Blutstromrate wird die Zugaberate an Trinatriumcitrat ebenfalls erhöht bzw. erniedrigt. Die Calcium-Ionen-Konzentration des Patientenblutes wird hier nicht engmaschig überwacht, sondern in größeren Zeitabständen durch Blutproben ermittelt. Da eine engmaschige oder kontinuierliche Überwachung der Calcium-Konzentration im Blut des Patienten fehlt und die Menge des zugegebenen Citrates sich lediglich nach der Blutflußrate und nicht nach dem Calciumlevel des Patienten orientiert, kann bei diesem vorbekannten Verfahren nicht sicher ausgeschlossen werden, daß sich Calcium-Werte im Blut des Patienten ergeben, die unphysiologisch sind und entsprechend lebensbedrohliche Konsequenzen für den Patienten nach sich ziehen können.

Zwar sind ionensensitive Sensoren bekannt, mittels derer die Calcium- oder Magnesium-Ionenkonzentration im Blut eines Patienten auch in kleinen Zeitintervallen ermittelt werden können. Jedoch ist die Verwendung eines

blutseitigen Sensors wegen möglicher Toxizität, aufgrund von Sterilitätsanforderungen sowie aus Kostengründen nachteilig und daher unerwünscht.

Auch in anderen Anwendungsfällen als der Dialyse kann es notwendig sein, eine Konzentrationsermittlung von in Komplexen gebundenen Ionen, Atomen oder Molekülen vorzunehmen. Selbst unter der Annahme, daß ionensensitive Sensoren ohne Nachteile für den Patienten eingesetzt werden könnten, liefert deren Einsatz bei der Bestimmung der Konzentration von komplexierten Ionen oftmals keine oder nicht verwertbare Ergebnisse, da die Eigenschaften des in Komplex vorliegenden Ions eine sinnvolle Messung nicht zulassen.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Ermittlung der Konzentration eines in einem Komplex gebundenen Ions, Atoms oder Moleküls zu schaffen, mittels dessen zuverlässig die Konzentration des zu bestimmenden Ions, Atoms bzw. Moleküls ermittelt werden kann.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren zur Ermittlung der Konzentration eines in einem Komplex gebundenen Ions, Atoms oder Moleküls gelöst, bei dem zumindest während der Konzentrationsbestimmung durch Zugabe oder Entzug einer Substanz die Komplexbildung des Ions, Atoms oder Moleküls unterbunden wird. Der vorliegenden Erfindung liegt somit der Gedanke zugrunde, zum Zwecke der Konzentrationsermittlung die Bildung des Komplexes mit dem Ion, Atom oder Molekül zu vermeiden oder das Ion, Atom oder Molekül aus einem derartigen Komplex abzutrennen, um dann die entsprechende Konzentrationsermittlung vornehmen zu können.

Die zugegebene Substanz kann eine Säure sein. Die Komplexbildung wird in diesem Fall durch die mit der Zugabe der Säure einhergehende pH-Wert-Änderung unterbunden. Dabei wird der Komplexbildner protoniert und damit für die Komplexbildung der zu bestimmenden Substanz gleichsam inaktiviert.

Die Komplexbildung kann dadurch unterbunden werden, daß die Zugabe des Komplexbildners unterbrochen wird oder der Komplexbildner mit einer anderen zuzugebenden Substanz einen Komplex eingeht und dabei das in seiner Konzentration zu ermittelnde Ion, Atom oder Molekül freigibt. Denkbar wäre somit die Zugabe einer Substanz, die zu dem Komplexbildner eine höhere Affinität aufweist als das zu bestimmende Ion, Atom oder Molekül. Letztere werden bei Zugabe dieser Substanz aus dem Komplex „herausgelöst“ und stehen dann für eine Messung zur Verfügung.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß es sich um ein Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten bei der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration handelt. Erfindungsgemäß wird hierbei die Ionenkonzentration des Bluts aufgrund der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt. Vor der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat wird die Komplexbildung des betreffenden Ions mit Citrat zum Zwecke der Konzentrationsermittlung unterbunden.

Dadurch läßt sich die Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten kostengünstig und ohne Sicherheitsrisiken für den Patienten während der Behandlung überwachen.

Aufgrund der Tatsache, daß die Bestimmung der Ionenkonzentration nicht im Blut des Patienten, sondern im Dialysat erfolgt, ergibt sich der erhebliche Vorteil, daß entsprechend Sensoren zur Messung der Blut-Ionenkonzentration und die daraus resultierenden oben genannten Nachteile vermieden werden können. Ein Eingriff in den extrakorporalen Blutkreislauf ist daher zur Konzentrationsbestimmung nicht erforderlich. Entsprechendes gilt für die hier nicht notwendige wiederholte Entnahme von Blutproben.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung wird die Komplexbildung dadurch unterbunden, daß die Citrat-Zugabe in den Blutkreislauf

vorübergehend unterbrochen wird. Da die blutseitige Konzentration im Dialysator nicht der Konzentration im Patienten entspricht, da die Ionen, insbesondere Ca- und Mg-Ionen, durch die Komplexbildung mit Citrat gebunden werden, wird nach dieser Ausführungsform die Citrat-Infusion unterbrochen, um die tatsächliche Ionenkonzentration an Ca oder Mg auch im Dialysator zu erhalten. Die Unterbrechung der Citrat-Zugabe bzw. -Infusion kann in regelmäßigen Intervallen erfolgen. Die Infusion der Ca- und Mg-Ionen kann in diesen Zeiträumen beibehalten werden, da die durch die Unterbrechung der Citratzugabe freigesetzten Ionen weitgehend im Dialysator dem Blut entzogen werden. Ebenso kann die Infusion der Ca- und Mg-Ionen reduziert werden, um den partiellen Entzug im Dialysator gerade zu kompensieren. Diese Überwachungsmethode ist diskontinuierlich, da die Citrat-Infusion nur für kurze Intervalle unterbrochen werden kann, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen. Dies genügt jedoch, um kritische Trends rechtzeitig zu erkennen. Bei Unter- oder Überdosierung oder Totalausfall der Ca/Mg-Ionen-Infusion dauert es nämlich einige Zeit, bis kritische Konzentrationen im Körper erreicht werden. Diese Zeit liegt bei einigen zehn Minuten, und hängt vor allem vom Blutfluß ab.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird. Die Konzentration des auf diese Weise freigesetzten Ions wird anschließend ermittelt. Eine derartige Ausführungsform der vorliegenden Erfindung hat den Vorteil, daß eine Unterbrechung der Citrat-Infusion hier nicht erforderlich ist. Setzt man das betreffende Ion, vorzugsweise Ca^{++} und/oder Mg^{++} aus dem Ion-Citrat-Komplex frei, läßt sich das entsprechende Ion im Dialysat ohne weiteres bestimmen. Das Verfahren ist jedoch verhältnismäßig komplex, da eine zusätzliche Infusion erforderlich ist, um die Freisetzung zu bewirken. Hier muß dialysatseitig Säure zugefügt werden. Hinzu kommt, daß der Ion-Citrat-Komplex mit einem Molekulargewicht von 504 (bei Ca-Ionen) relativ groß ist, so daß eine Clearance deutlich geringer als für Elektrolyte ist. Die Messung bzw. Abschätzung der blutseitigen aus der dialysatseitigen Konzentration gestaltet sich dann

entsprechend schwieriger. Bei der Einstellung eines geeigneten pH-Wertes ist darauf zu achten, daß das Ca- bzw. Mg-Ion möglichst vollständig freigesetzt wird, da eine nur teilweise Freisetzung zu geringe Blutkonzentrationswerte ergeben würde.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat nach Ablauf einer Zeitspanne durchgeführt wird, die sich aus einer durch Totvolumina bedingten Totzeit sowie einer zur Erreichung eines quasistationären Zustandes benötigten Zeitdauer zusammensetzt. Das Totvolumen ergibt sich aus den Volumina der Schlauchverbindung zwischen dem Infusionort für Citrat und dem Ort der Meßstelle für die entsprechende Ionen-Konzentration. Üblicherweise sind Totzeiten im Bereich von etwa 10 bis 30 s zu erwarten. Danach steigt die dialysatseitige Konzentration an. Dieser Anstieg ist nicht abrupt, sondern es ist mit Zeitkonstanten mit etwa 1 bis 2 min zu rechnen, bis ein quasistationärer Zustand erreicht wird. Darunter ist ein Zustand zu verstehen, ab dem Änderungen der Konzentrationen vernachlässigbar klein sind bzw. innerhalb einer vorgegebenen Toleranz liegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert bei Erreichen eines quasistationären Zustandes ermittelt wird. Man mißt somit zu mehreren Zeitpunkten die Konzentration im Dialysat, ermittelt auf diese Weise einen Konzentrationsverlauf und kann dann beurteilen, ob die Gleichgewichtskonzentration mit ausreichender Genauigkeit erreicht ist.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert durch Extrapolation der erhaltenen Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird. Bei dieser Methode extrapoliert man somit den Gleichgewichtswert aus dem über ein ausreichendes Zeitintervall

gemessenen Anstiegsverhalten der Konzentration im Dialysat. Diese Vorgehensweise weist den Vorteil auf, daß dadurch die Einstellung des Gleichgewichts nicht abgewartet werden muß. Jedoch ist hier eine Kenntnis des Zeitverhaltens des Konzentrationsanstiegs erforderlich.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung kann die Citrat-Konzentration für ein vorgegebenes Zeitintervall unterbrochen werden und der Meßwert wird durch Integration der Fläche der durch die Ionen-Konzentration im Dialysat als Funktion der Zeit definierten Antwortfunktion ermittelt. Die Citrat-Infusion kann beispielsweise für ein festes, relativ kurzes Zeitintervall, ca. 1 bis 2 min, unterbrochen werden. Durch Auswertung der Fläche unter pulsformigen Antwortfunktion der Konzentration im Dialysat kann dann auf die Gleichgewichtskonzentration geschlossen werden.

Die Maßnahme der zeitweiligen Unterbrechung der Citrat-Infusion unterbricht selbstverständlich auch die regionale Antikoagulation im Dialysator. Jedoch ist nicht damit zu rechnen, daß sich daraus eine erhebliche Beeinträchtigung der Antikoagulation ergibt. So ist z. B. bei der sogenannten heparinfreien Dialyse, die eigentlich eine völlig antikoagulationsfreie Dialyse mit zyklischer Spülung des extrakorporalen Kreislaufes ist, die Komplikationsrate durch Blutgerinnung relativ gering (unter 5 %). Es ist daher nicht zu erwarten, daß eine zeitweise Unterbrechung der Antikoagulation, die sich dann insgesamt auf ca. 10 bis 20 % der Dialysedauer summieren dürfte, zu klinischen Problemen führt.

Wird eine Komplexbildung dadurch unterbunden bzw. aufgebrochen, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird, wird vorzugsweise ein pH-Wert von 2 bis 3 eingestellt, da sich hier eine entsprechend vollständige Dissoziation des Komplexes realisieren läßt.

Die Einstellung eines pH-Wertes im Dialysat erfolgt vorzugsweise mittels einer Infusion von Säure.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn zum Zwecke der Annäherung der Ionenkonzentration des Dialysats an die Ionenkonzentration des Blutes der Dialysatfluß reduziert wird. Durch Reduktion des Dialysatflusses wird die dialysatseitige Ionenkonzentration der blutseitigen Ionenkonzentration angeglichen.

Es wurde theoretisch und experimentell gezeigt, daß bei einer Abnahme des Dialysatflusses bei gleichbleibendem Blutfluß die Konzentration kleinmolekularer Substanzen sich immer mehr der Blut-Plasmakonzentration annähert. Wählt man den Dialysatfluß ausreichend klein – abhängig vom Blutfluß, dem interessierenden Molekül und dem verwendeten Dialysator – ist die Dialysatkonzentration praktisch identisch zur Blutkonzentration; das Dialysat erreicht dann eine Sättigung. Im Falle von Ionen wird die Dialysatkonzentration in diesem Zustand des Fließgleichgewichts jedoch wegen des Donnan-Effekts um einige Prozent von der Blut-Plasmakonzentration abweichen, was – bei Kenntnis oder Abschätzung des Plasmaproteingehalts – rechnerisch berücksichtigt werden kann.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes ohne Reduzierung des Dialysatflusses durch Berechnung erfolgt. Eine derartige Vorgehensweise hat den Vorteil, daß der Dialysatfluß nicht erniedrigt werden muß und damit die Dialyseeffektivität in diesem Zeitintervall nicht reduziert wird.

Unter normalen Behandlungsbedingungen, bei denen der Dialysatfluß größer oder gleich dem Blutfluß ist, ergibt sich eine gegenüber der Blutkonzentration geringere Dialysatkonzentration. Bei Kenntnis der Dialysator-Transporteigenschaften für das betrachtete Molekül/Atom (k_0A), der Maschineneinstellungen (Blut- und Dialysatfluß) und des Hämatokrit läßt sich die Blut-Plasmakonzentration in guter Näherung aus der gemessenen dialysatseitigen Konzentration berechnen. Die blutseitige Konzentration berechnet sich bei Kenntnis der Clearance aus der einfachen Formel

$$C_{Bi} := (Q_D/K) \cdot C_{Do}$$

Dabei ist C_{Bi} die blutseitige Eingangskonzentration, C_{Do} die gemessene dialysatseitige Ausgangskonzentration, Q_D der Dialysatfluß und K die Clearance. K ist für eine in vitro-Situation mit rein diffusivem Transfer gegeben durch:

$$K := Q_B \cdot \frac{\exp\left[k_0 A \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right] - 1}{\exp\left[k_0 A \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right] - \frac{Q_B}{Q_D}}$$

Entsprechende komplexere Formalismen liegen auch für die in vivo Situation vor, ebenso für Hämodialyse mit Ultrafiltration, und für filtrative (HF) bzw. kombinierte filtrativ/diffusive (HDF) Verfahren. Dieser für jede beliebige Dialysesituation anwendbare mathematische Formalismus ist mit in vitro- und in vivo-Messungen validiert worden und steht in Form der Software „Clearance Calculation Tool CCT“ von FMC in einer anwenderfreundlichen Form zur Verfügung.


Die Möglichkeit der Verringerung des Dialysatflusses ist zu bevorzugen, wenn eine genaue Messung erforderlich ist. Sie hat jedoch den Nachteil, daß für einige Minuten der Dialysatfluß erniedrigt werden muß und damit die Dialyseeffektivität in diesem Zeitintervall entsprechend reduziert ist. Sind für eine Überwachung der Calcium-Konzentration jedoch keine sehr genauen Messungen erforderlich, kann auch das Verfahren der Berechnung der Ionenkonzentration ohne Erniedrigung des Dialysatflusses angewandt werden, bei dem entsprechend keine Beeinflussung der Dialyse durch das Meßverfahren erfolgt, sieht man von der zeitweisen Unterbrechung der Antikoagulation ab.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Erfassung der Ionenkonzentration im Dialysat mittels eines ionensensitiven Sensors in dem vom Dialysator abfließenden Dialysat erfolgt. Die Genauigkeit der Bestimmung der Ionenkonzentration des Blutes ist im wesentlichen durch das Sensorsystem gegeben. Da eine Fehlanzeige des Sensors in Kombination z. B. mit einer Fehldosierung ein hohes Gefahrenpotential für den Patienten darstellt, ist die Funktion des Sensors durch geeignete Prüfung oder andere Maßnahmen sicherzustellen. Eine wiederholte Funktionsprüfung des Sensors während der Dialyse kann erforderlich werden, wobei sich die Prüfintervalle an dem Zeitintervall orientieren, innerhalb dessen sich ein kritischer Zustand für den Patienten entwickeln kann (einige 10 min). Alternativ oder zusätzlich können redundante Sensorsysteme verwendet werden. Auch ist es möglich Sicherungssysteme vorzusehen, die ein charakteristisches Ausfallverhalten des Sensors sofort detektieren und zur Anzeige bringen.


In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die ermittelte Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten als Regelgröße dient, deren Wert durch die Stellgrößen Citrat-Zugabe und/oder Zugabe eines ionenhaltigen Substitutionsmediums beeinflußt wird. Hier ist somit ein Regelkreis mit entsprechender Regeleinheit realisierbar, durch den ein gewünschter Wert der Ca-Ionen- und/oder Mg-Ionen-Konzentration im Patientenblut eingestellt werden kann. Auf diese Weise ist ein selbständig arbeitendes Überwachungssystem für die citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration realisierbar, durch das stets ein physiologischer Wert der Konzentration an Ca- und/oder Mg-Ionen im Blut des Patienten eingestellt werden kann. Als Stellgrößen können die Citrat-Zugabe bzw. die Zugabe des entsprechenden ionenhaltigen Substitutionsmediums dienen. Bei der Wahl der Citrat-Zugabe als Stellgröße ist jedoch zu beachten, daß diese bestimmte Grenzen nicht unterschreiten darf, um die Ionen-Konzentration im Bereich des Dialysators gering zu halten, was erforderlich ist, um die Koagulation wirksam zu vermeiden.

Eine besonders sichere Ausführung der folgenden Erfindung ergibt sich dadurch, daß ein Alarm ausgelöst wird, wenn die ermittelte Ionen-Konzentration im Blut des

Patienten außerhalb eines zulässigen Bereiches liegt oder von einem zulässigen Wert abweicht. Ein Alarm kann ausgelöst werden, wenn eine Einzelmessung kritisch hohe oder niedrige Werte ergibt oder wenn ein kritischer Trend festgestellt wird. Zusätzlich oder alternativ zu einem Alarm können geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, wie z. B. Bypass der Maschine, Anhalten der Infusionen, Änderung der Infusionsraten etc.



In weiterer Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, daß die Ionenkonzentration im blutseitigen Kompartiment des Dialysators ohne Unterbrechung der Citrat-Zufuhr bestimmt und mit einem zulässigen Grenzwert verglichen wird und in Abhängigkeit dieses Vergleiches die Citrat-Zufuhr verändert wird. Eine derartige Vorgehensweise ist sinnvoll, um zu prüfen, ob die Citrat-Zugabe ausreicht, um die Ca-Ionen-Konzentration soweit abzusenken, daß das Koagulationsrisiko auf das gewünschte Maß verringert wird. Diese ist selbstverständlich bei eingeschalteter Citrat-Zufuhr zu bestimmen, da der Überschuß des freien Ca bei Citrat-Zufuhr bestimmt werden muß. Hier ist ein regelndes System möglich, das automatisch die Citrat-Infusionsrate entsprechend der gemessenen Ca-Ionen-Konzentration variiert. Auch die erforderliche Ca-/Mg-Ionen-Substitution kann dadurch bestimmt werden.



Wie oben ausgeführt handelt es sich bei den Ionen vorzugsweise um Calcium- und/oder Magnesium-Ionen, die beide von Citrat in entsprechenden Komplexen gebunden werden. Vorzugsweise wird das Verfahren unter Ermittlung der Ca-Ionen-Konzentration im Dialysat durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Dialysegerät mit einem Hämodialysator und/oder Hämofilter sowie mit einem extrakorporalen Blutkreislauf, mit dem Mittel zur Zugabe von Citrat zum Blut stromaufwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters sowie Mittel zur Zugabe einer ionenhaltigen Substitutionslösung zum Blut stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters in Verbindung stehen, sowie mit einer Dialysatleitung, die bezüglich der Fließrichtung des Dialysats stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters Mittel zur Erfassung einer Ionenkonzentration im Dialysat aufweist. Die Mittel zur Erfassung

der Ionenkonzentration sind vorzugsweise als einer oder mehrere ionensensitive Sensoren ausgeführt. Eine redundante Ausführung erhöht die Betriebssicherheit des Dialysegerätes und ermöglicht die rasche Erkennung von Fehlmessungen.

Eine sichere Ausführungsform des Dialysegerätes läßt sich dadurch realisieren, daß eine Prüfeinrichtung vorgesehen ist, die in Zeitintervallen oder bei Betätigung durch einen Bediener eine Funktionsüberprüfung des oder der Sensoren vornimmt.

Mit der Dialysatleitung können Mittel zur Zugabe einer Substanz in Verbindung stehen, durch die der pH-Wert des Dialysats veränderbar ist. Auf diese Weise läßt sich das zu ermittelnde Ion nach dem Freisetzen aus dem Komplex durch pH-Wertänderung in seiner Konzentration ermitteln.


Die Mittel zur Zugabe der Substanz können derart angeordnet sein, daß die Zugabe bezüglich der Fließrichtung des Dialysats stromabwärts des Dialysators erfolgt.

Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung sind Mittel vorgesehen, durch die der Dialysatfluß vorübergehend verringerbar ist. Durch die Verringerung des Dialysatflusses läßt sich die Ionenkonzentration im Blut besonders genau aus der Ionenkonzentration im Dialysat berechnen.

Es kann eine Steuereinheit vorgesehen sein, die in Zeitintervallen oder bei Betätigung durch den Bediener die Mittel zur Zugabe von Citrat zum Blut derart ansteuert, daß die Zugabe vorübergehend unterbrochen wird, und die nach Beginn der Unterbrechung der Citrat-Zugabe den durch die Mittel zur Erfassung einer Ionenkonzentration im Dialysat ermittelten Konzentrationswert kontinuierlich oder in Zeitabständen aufzeichnet.

Die Steuereinheit kann derart ausgestaltet sein, daß diese den Meßwert der Ca^{++} -Ionenkonzentration nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 7 bis 10 ermittelt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist eine Regeleinheit vorgesehen, die mit dem ionensensitiven Sensor sowie mit den Mitteln zur Zugabe von Citrat und/oder mit den Mitteln zur Zugabe einer ionenhaltigen Substitutionslösung verbunden ist, und die in Abhängigkeit des Vergleiches zwischen einem Sollwert oder Sollwertbereich und dem ermittelten Istwert der Ionenkonzentration eine Erhöhung oder der Zugabemenge an Citrat und/oder an ionenhaltiger Substitutionslösung veranlaßt. Auf diese Weise läßt sich die Konzentration im Blut des Patienten auf einen gewünschten Wert bzw. in einem gewünschten Intervall einregeln.

 Die Regeleinheit und/oder die Mittel zur Zugabe von Citrat können derart ausgestaltet sein, daß die Konzentration an Citrat nicht unter einen Grenzwert absenkbar ist. Auf diese Weise wird verhindert, daß die Citrat-Konzentration nicht unter einen bestimmten Wert fällt, der für die wirksame Verhinderung der Koagulation erforderlich ist.

Es kann eine Alarmeinrichtung vorgesehen sein, die bei Ermittlung einer kritischen Einzelmessung der Ionenkonzentration oder bei Ermittlung eines kritischen Trends von Einzelmessungen einen Alarm auslöst. Der Bediener wird somit beispielsweise akustisch und/oder optisch auf einen derartigen kritischen Zustand hingewiesen.


 Weitere Einzelheiten und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1: eine schematische Darstellung eines Hämodialyseverfahrens mit Citrat-Antikoagulation mit verwendeten Lösungen und Position der Zuführung,

Fig. 2: eine schematische Darstellung gemäß Fig. 1 mit zusätzlicher Darstellung eines Ca-Ionen-Sensors in der vom Dialysator abführenden Dialysatleitung,

Fig. 3: eine Darstellung der Angleichung der dialysatseitigen Konzentration an die blutseitige Konzentration einer NaCl-Lösung bei Reduzierung des Dialysatflusses (in vitro-Experiment),

Fig. 4: eine Darstellung der Simulation des zu erwartenden Konzentrationsverlaufs im Dialysat bei zeitweiliger Unterbrechung der Citrat-Infusion und

Fig. 5: eine schematische Darstellung eines Hämodialyseverfahrens mit Citrat-Antikoagulation; Ermittlung der Ca-Ionen-Konzentration durch Dissoziation der Ca-Citrat-Komplexe im Dialysat.

Fig. 1 zeigt in schematischer Darstellung ein Hämodialyseverfahren mit Citrat-Antikoagulation. Durch die Zugabe von Trinatriumcitrat (siehe Pos. 1) in dem vom Patienten zum Dialysator führenden Teil des extrakorporalen Kreislaufs wird die Konzentration an freien Ca-Ionen soweit herabgesetzt, daß die Gerinnungskaskade unterbrochen wird. Es entsteht ein Tricalcium-Bicitratkomplex. Eine weitere Konzentrationsreduktion von Ca-Ionen im Blut wird dadurch herbeigeführt, daß Ca-freies Dialysat (siehe Pos. 2) verwendet wird, so daß sich ein entsprechend hoher Gradient der Ca-Ionen-Konzentration über die Membran ergibt. Um eine unzulässige Anreicherung von Calcium und auch Magnesium, welches ebenfalls von Citrat gebunden wird, im Körper des Patienten zu vermeiden, wird eine Substitutionslösung (siehe Pos. 3), die Ca- und Mg-Ionen in adaptierter der Konzentration enthält, in den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs infundiert. Die entsprechende Substitutionslösung kann selbstverständlich auch in einen separaten venösen Zugang des Patienten infundiert werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Komplexbildung des Ca-Citrat-Komplexes beispielsweise dadurch unterbunden, daß die Zugabe von Citrat vorübergehend unterbrochen wird. Entsprechend steigt die Ca-Konzentration an und es kann mit dem in Fig. 2 ersichtlichen Ca-Sensor dialysatseitig die Ca-Ionen-Konzentration gemessen werden. Die Größen Q_D und Q_B kennzeichnen den

Dialysat- bzw. Blutfluß. Eine Bestimmung der Ca-Ionen-Konzentration im Patientenblut ist dadurch möglich, daß der Dialysatfluß soweit reduziert wird, daß die dialysatseitige Ca-Ionen-Konzentration der blutseitigen Ca-Ionen-Konzentration angeglichen wird. Ohne Änderung des behandlungsüblichen Blut- und Dialysatflusses kann die blutseitige Konzentration aus der gemessenen dialysatseitigen Konzentration auch mittels der bekannten oben genannten Beziehungen zwischen der blutseitigen Eingangskonzentration der Ca-Ionen, der gemessenen dialysatseitigen Ausgangskonzentration der Ca-Ionen, dem Dialysatfluß sowie der Clearance bestimmt werden.

Fig. 3 zeigt die Angleichung der dialysatseitigen Konzentration einer NaCl-Lösung an die blutseitige Konzentration bei Reduzierung des Dialysatflusses. Wählt man den Dialysatfluß ausreichend klein – abhängig vom Blutfluß, dem betreffenden Molekül und dem verwendeten Dialysator – entspricht die Dialysatkonzentration praktisch der Blutkonzentration. Das Dialysat erreicht dann eine Sättigung. Auf diese Weise läßt sich aus der gemessenen Konzentration im Dialysat mit guter Genauigkeit die Konzentration im Blut bestimmen.

Fig. 4 zeigt die Antwortfunktion der Ca-Ionen-Konzentration im Dialysat bei sprunghafter Unterbrechung der Citrat-Infusion. Die dargestellte Rechteckfunktion gibt den Zeitverlauf der Citrat-Infusion wieder. Wie aus Fig. 4 ersichtlich, ist die Citrat-Infusion im Zeitintervall $t = 1$ bis $t = 4$ unterbrochen. Die andere dargestellte Kurve gibt den dialysatseitigen Konzentrationsverlauf an Ca-Ionen wieder. Die Ordinaten beider Figuren sowie die Abszisse haben beliebige Einheiten, da es hier auf Absolutwerte nicht ankommt. Nach dem Abschalten des Infusionsflusses ($t = 1$) wird zunächst am Ort des Sensors noch die niedrige Ca-Ionen-Konzentration bestehenbleiben. Grund ist, daß das Volumen der Schlauchverbindungen zwischen Infusionsort und dem Ort des Sensors als Totvolumen wirkt. Üblich sind Totzeiten im Bereich von etwa 10 bis 30 s. Wie aus Fig. 4 weiter ersichtlich, steigt anschließend die dialysatseitige Ca-Ionen-Konzentration an. Wegen der Vermischung von Blut und Dialysat jeweils mit hoher und niedriger Citrat-Konzentration vor allem im Dialysat wird der Anstieg nicht scharf sein, sondern die

Konzentration wird sich an einen Gleichgewichtswert annähern. Der Anstieg ist in Fig. 4 vereinfachend als Exponentialfunktion dargestellt. Üblicherweise ist hiermit Zeitkonstanten von etwa 1 bis 2 min zu rechnen. Danach ist ein quasistationärer Zustand erreicht, so daß die hier ermittelte Konzentration mit guter Genauigkeit als Meßwert dienen kann. Nach Wiedereinschalten der Citrat-Infusion ($t = 4$) wird zunächst wieder die Totzeit wirksam. Anschließend sinkt die Ca-Ionen-Konzentration ab, um sich schließlich dem niedrigen Gleichgewichtswert bei laufender Citrat-Infusion anzunähern.

Fig. 5 zeigt eine Verfahrensvariante, bei der die Unterbrechung der Citrat-Infusion nicht erforderlich ist. Hier wird die Ca-Ionen-Konzentration dadurch bestimmt, daß aus dem Ca-Citrat-Komplex das Ca-Ion wieder freigesetzt wird. Dies geschieht durch Zufuhr einer Säure (siehe Pos. 4). Hierdurch wird der pH-Wert vorzugsweise auf einem Bereich von 2 bis 3 reduziert, was zu einer Dissoziation des Komplexes führt und die Ca-Ionen entsprechend freisetzt. Vorteil dieser Verfahrensvariante ist es, daß eine Unterbrechung der Antikoagulation nicht erfolgt, da die Citrat-Zugabe nicht unterbrochen wird.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, den eigentlichen physiologisch relevanten und kritischen Parameter der Ca-Ionen- bzw. Mg-Ionen-Konzentration des Patientenblutes während der gesamten Therapie zu überwachen, so daß zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sichergestellt ist, daß ein die Patientengesundheit gefährdender Zustand ausgeschlossen ist. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß die Ermittlung des Ca- bzw. Mg-Ionen-Wertes zuverlässig erfolgt. Hier kann durch eine redundante Sensorausführung oder durch Sensoren, die Selbsttests durchführen eine gute Zuverlässigkeit erreicht werden. Neben dem Einsatz von Sensoren sind selbstverständlich auch andere Methoden zur Ermittlung der Ionen-Konzentration einsetzbar.

Während vorbekannte Überwachungssysteme im allgemeinen nur einzelne technische Komponenten betreffen, wie z. B. die Überwachung einer Pumpe mit separaten oder integrierten Überwachungssystemen, z. B. Tropfenzählern, die die

Überwachung einer Infusion gestatten, schließt die erfindungsgemäße Überwachung der Ionenkonzentration des Patienten als den eigentlichen physiologisch relevanten kritischen Parameter die gesamte Therapie ein und berücksichtigt damit jeden Teilaspekt des Verfahrens.

23.03.2001
03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Konzentrationsermittlung; Dialysegerät

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung der Konzentration eines in einem Komplex gebundenen Ions, Atoms oder Moleküls,

dadurch gekennzeichnet,

daß zumindest während der Konzentrationsbestimmung durch Zugabe oder Entzug einer Substanz die Komplexbildung des Ions, Atoms oder Moleküls unterbunden wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zugegebene Substanz eine Säure ist und die Komplexbildung durch pH-Wert-Änderung unterbunden wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß die Zugabe des Komplexbildners unterbrochen wird oder der Komplexbildner mit einer anderen zuzugebenden Substanz einen Komplex eingeht und dabei das in seiner Konzentration zu ermittelnde Ion, Atom oder Molekül freigibt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten bei der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration handelt, wobei die Ionenkonzentration des Blutes aufgrund der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird und wobei vor der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat die Komplexbildung des betreffenden Ions mit Citrat zum Zwecke der Konzentrationsermittlung unterbunden wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß die Citrat-Zugabe in den Blutkreislauf vorübergehend unterbrochen wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat nach Ablauf einer Zeitspanne durchgeführt wird, die sich aus einer durch Totvolumina bedingten Totzeit sowie einer zur Erreichung eines quasistationären Zustandes benötigten Zeitdauer zusammensetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im

Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert bei Erreichen eines quasistationären Zustandes ermittelt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert durch Extrapolation der erhaltenen Ionenkonzentrationen im Dialysat ermittelt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Citrat-Konzentration für ein vorgegebenes Zeitintervall unterbrochen wird und der Meßwert durch Integration der Fläche der durch die Ionenkonzentration im Dialysat als Funktion der Zeit definierten Antwortfunktion ermittelt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert auf den Bereich $\text{pH}=2-3$ eingestellt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 6 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstellung des pH-Wertes im Dialysat mittels einer Infusion von Säure erfolgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß zum Zwecke der Annäherung der Ionenkonzentration des Dialysats an die Ionenkonzentration des Blutes der Dialysatfluß reduziert wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes ohne Reduzierung des Dialysatflusses durch Berechnung erfolgt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Erfassung der Ionenkonzentration im Dialysat mittels eines ionensensitiven Sensors in dem vom Dialysator abfließenden Dialysat erfolgt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die ermittelte Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten als Regelgröße dient, deren Wert durch die Stellgrößen Citrat-Zugabe und/oder Zugabe eines ionenhaltigen Substitutionsmediums beeinflußt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß ein Alarm ausgelöst wird, wenn die ermittelte Ionenkonzentration im Blut des Patienten außerhalb eines zulässigen Bereiches liegt oder von einem zulässigen Wert abweicht.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Ionenkonzentration im blutseitigen Kompartiment des Dialysators ohne Unterbrechung der Citrat-Zufuhr bestimmt und mit einem zulässigen Grenzwert der Ionenkonzentration verglichen wird und in Abhängigkeit dieses Vergleichs die Citrat-Zufuhr verändert wird.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Ionen um Calcium- und/oder Magnesium-Ionen handelt.
20. Dialysegerät mit einem Hämodialysator und/oder Hämofilter sowie mit einem extrakorporalen Blutkreislauf, mit dem Mittel zur Zugabe von Citrat zum Blut stromaufwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters sowie Mittel zur Zugabe einer ionenhaltigen Substitutionslösung zum Blut stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters in Verbindung stehen, sowie mit einer Dialysatleitung, die bezüglich der Fließrichtung des Dialysats stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters Mittel zur Erfassung einer Ionenkonzentration im Dialysat aufweist.
21. Dialysegerät nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zur Erfassung der Ionenkonzentration in Form eines oder mehrerer ionensensitiver Sensoren ausgeführt sind.

22. Dialysegerät nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß eine Prüfeinrichtung vorgesehen ist, die in Zeitintervallen oder bei Betätigung durch einen Bediener eine Funktionsüberprüfung des oder der Sensoren vornimmt.
23. Dialysegerät nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß mit der Dialysatleitung Mittel zur Zugabe einer Substanz in Verbindung stehen, durch die der pH-Wert des Dialysats veränderbar ist.
24. Dialysegerät nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel derart angeordnet sind, daß die Zugabe bezüglich der Fließrichtung des Dialysats stromabwärts des Dialysators erfolgt.
25. Dialysegerät nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß Mittel vorgesehen sind, durch die der Dialysatfluß vorübergehend verringerbar ist.
26. Dialysegerät nach einem der Ansprüche 20 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß eine Steuereinheit vorgesehen ist, die in Zeitintervallen oder bei Betätigung durch den Bediener die Mittel zur Zugabe von Citrat zum Blut derart ansteuert, daß die Zugabe vorübergehend unterbrochen wird, und die nach Beginn der Unterbrechung der Citrat-Zugabe den durch die Mittel zur Erfassung einer Ionenkonzentration im Dialysat ermittelten Konzentrationswert kontinuierlich oder in Zeitabständen aufzeichnet.
27. Dialysegerät nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuereinheit derart ausgestaltet ist, daß diese den Meßwert der Ca^{++} -Ionenkonzentration nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 7 bis 10 ermittelt.
28. Dialysegerät nach einem der Ansprüche 20 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß eine Regeleinheit vorgesehen ist, die mit dem Mittel zur Erfassung einer

27

Ionenkonzentration im Dialysat sowie mit den Mitteln zur Zugabe von Citrat und/oder mit den Mitteln zur Zugabe einer ionenhaltigen Substitutionslösung verbunden ist, und die in Abhängigkeit des Vergleiches zwischen einem Sollwert oder Sollwertbereich und dem ermittelten Istwert der Ionenkonzentration eine Erhöhung oder Erniedrigung der Zugabemenge an Citrat und/oder an ionenhaltiger Substitutionslösung veranlaßt.

29. Dialysegerät nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Regeleinheit und/oder die Mittel zur Zugabe von Citrat derart ausgestaltet sind, daß die Konzentration an Citrat nicht unter einen Grenzwert absenkbar ist.
30. Dialysegerät nach einem der Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß eine Alarmeinrichtung vorgesehen ist, die bei Ermittlung einer kritischen Einzelmessung der Ionenkonzentration oder bei Ermittlung eines kritischen Trends von Einzelmessungen einen Alarm auslöst.

23.03.2001
03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Konzentrationsermittlung, Dialysegerät

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der Konzentration eines in einem Komplex gebundenen Ions, Atoms oder Moleküls. Eine zuverlässige Bestimmung der Konzentration des zu bestimmenden Ions, Atoms bzw. Moleküls ist erfindungsgemäß dadurch möglich, daß zumindest während der Konzentrationsbestimmung durch Zugabe oder Entzug einer Substanz die Komplexbildung des Ions, Atoms oder Moleküls unterbunden wird. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Dialysegerät mit einem Hämodialysator und/oder Hämofilter sowie mit einem extrakorporalen Blutkreislauf, mit dem Mittel zur Zugabe von Citrat zum Blut stromaufwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters sowie Mittel zur Zugabe einer ionenhaltigen Substitutionslösung zum Blut stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters in Verbindung stehen, sowie mit einer Dialysatleitung, die bezüglich der Fließrichtung des Dialysats stromabwärts des Hämodialysators und/oder Hämofilters Mittel zur Erfassung einer Ionenkonzentration im Dialysat aufweist.

Fig. 1

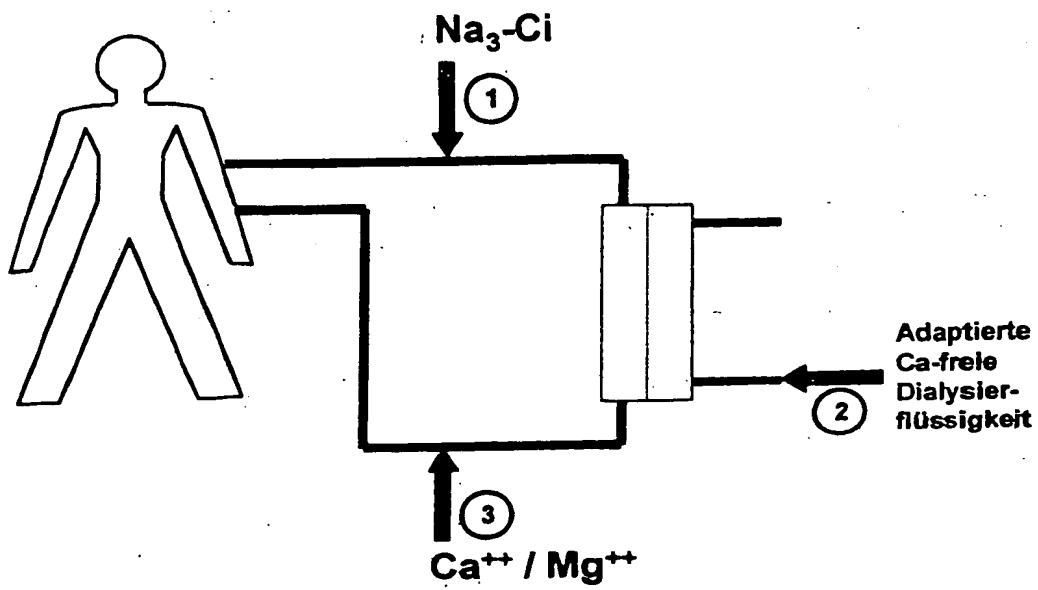


Fig. 2

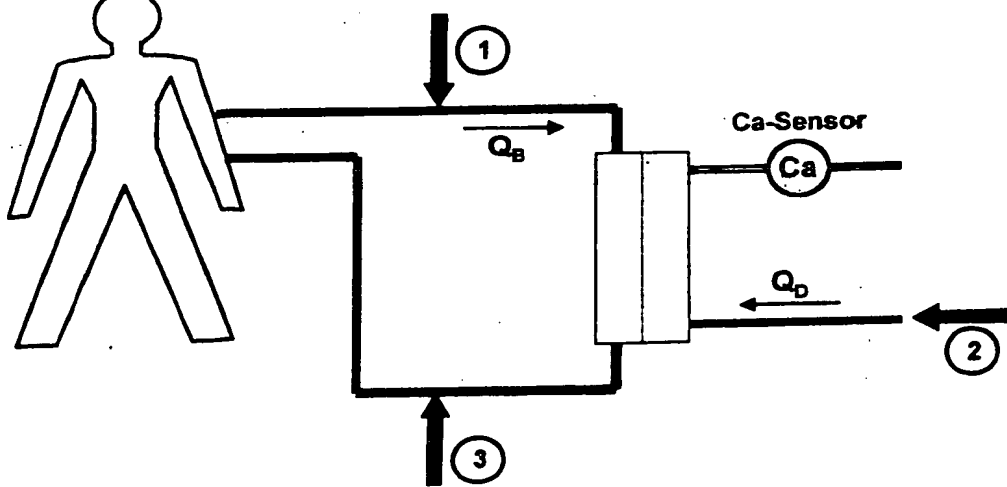


Fig. 3

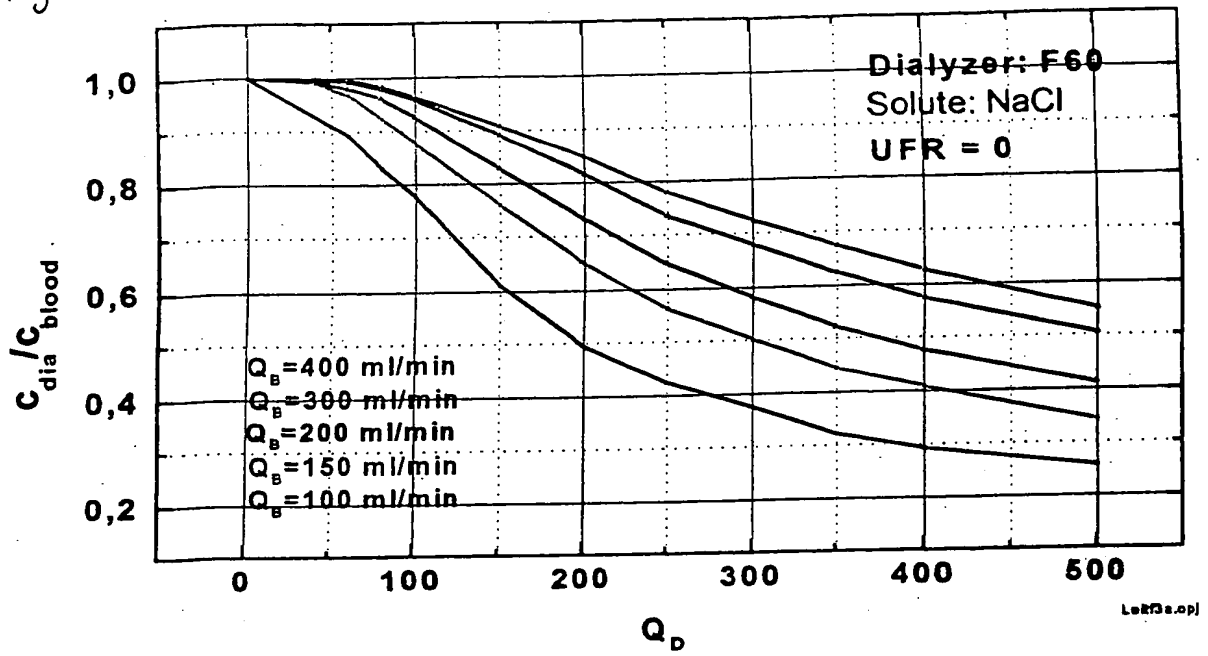


Fig. 4

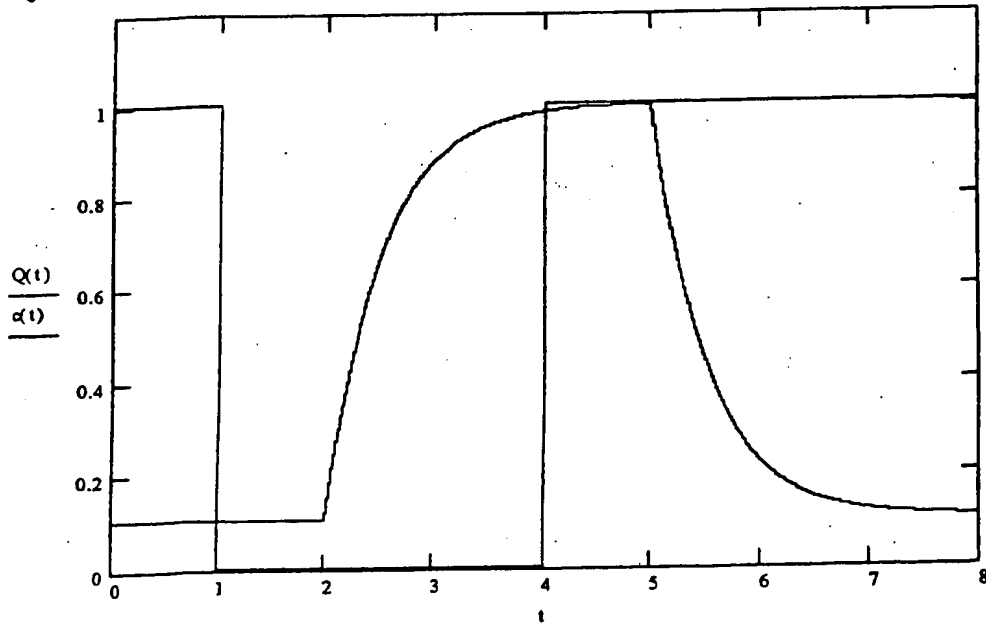
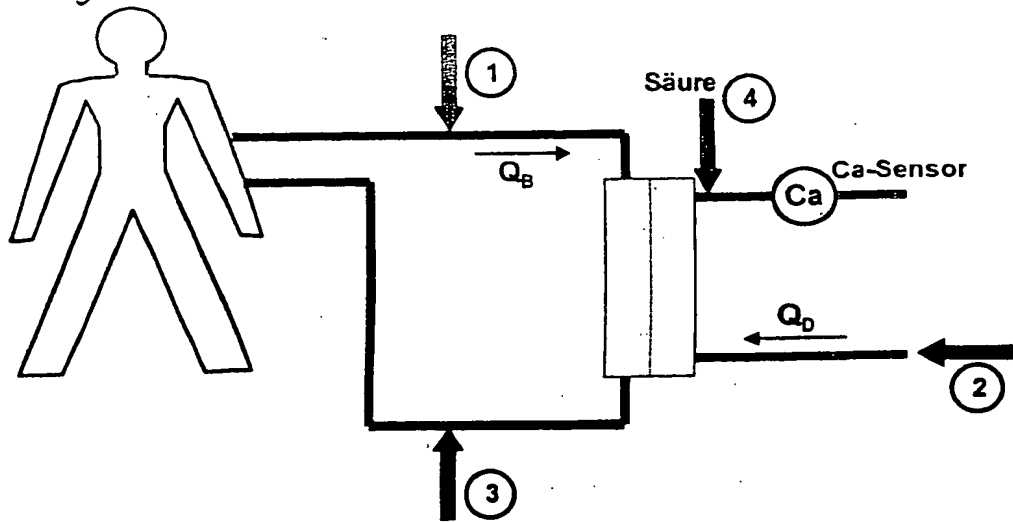


Fig. 5





23 March 2001
03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

A method for determining concentration; a dialyser

The present invention relates to a method for determining the concentration of an ion, atom or molecule bound in a complex.

Numerous ions, atoms and molecules are not present in isolated form, but in the form of the most different complexes. This relates to ions, atoms and molecules both in the blood circulation of a patient and in the blood that is taken from the patient for the purpose of a certain blood treatment or patient treatment and has suitable complex agents added outside the body.

An example for the complexing of ions is so-called citrate anti-coagulated haemodialysis/haemofiltration. Here, a complexing of Ca^{++} ions of the blood takes place in the extra-corporal blood circulation by means of citrate in order to inhibit blood clotting during the treatment, above all during the blood/membrane contact in the dialyser.

Inhibition of blood clotting is required with most haemodialysis patients today. The standard is to use non-fractionated heparin that is infused into the arterial side of the

extra-corporal hose system by a syringe pump. The use of both non-fractionated heparin and alternative anti-coagulants such as low-molecular-weight heparin or hirudin is problematic for some of the patients and for other extra-corporal blood therapies for the following reasons:

Anti-coagulation has a systemic effect (that is not only on membrane contact in the extra-corporal circulation, but in the whole body), which results in critical haemorrhage risk for some patients. In particular in the intensive medical area, 30 to 40% of patients are at risk of haemorrhage.

Some patients show incompatibility reactions such as heparin-induced thrombocytopenia which exclude the use of these anti-coagulants.

Adsorptive therapies (for example liver replacement therapy) can be incompatible with the use, for example, of heparin if this neutralises the binding points of the adsorber (provided for the adsorption of toxins).

An alternative which avoids the problems listed is regional clotting inhibition (only in the extra-corporal circulation, above all during the blood/membrane contact) by citrate. In this method shown in Fig. 1, the concentration of free calcium (Ca) is reduced by so much by the addition of tri-sodium citrate at the point in accordance with Pos. 1 in Fig. 1 that the clotting cascade is interrupted, with two citrate molecules in case forming a complex with three Ca ions. The use of Ca-free dialysate in accordance with Pos. 2 in Fig. 1 and the Ca withdrawal this causes also contributes to the concentration reduction. To avoid depletion of the body with respect to Ca and Mg (which is also bound by citrate), a further solution (see Pos. 3 in Fig. 1) containing Ca ions and Mg ions in an adapted concentration must be infused into the venous side of the extra-corporal circulation or into a separate venous entry.

Clinical studies [Morita Y, Johnson RW, Doren RE, Hall DS, "Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate". The American Journal of the Medical Sciences (1961); Janssen MJMF et al., "Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients", Kidney Int (1996) 49:806-813; Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM, "Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients", Kidney Int (1990) 38:976-981] demonstrate that regional citrate anti-coagulation very effectively prevents blood clotting in the extra-corporal circulation. At the same time, an increased risk of haemorrhage for the patient is avoided. Citrate dialysis is therefore seen as an interesting, effective alternative to conventional heparin anti-coagulation for that part of the patient population in which – as described above – the use of heparin is disadvantageous or clearly contra-indicated.

Despite these clear therapeutic advantages, citrate anti-coagulation has only been used to a low extent up to now and not as an automated, standardised process. The reasons for this are:

1. The increased effort: in conventional dialysis, standard haemo-dialysis solution and a low amount of heparin is required. In citrate dialysis, three solutions are usually required: the haemo-dialysis solution free of Ca and Mg and adapted in the Na and bicarbonate content, the tri-sodium citrate solution and the $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ solution.
2. Safety aspects in the dosing of the $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ solution: if an incorrect dose is given here, a life-threatening situation can quickly arise (tetany, cardiac irregularity, cardiac arrest). Incorrect dosing can arise as a result of technical problems (e.g. failure of the pump, leaks, etc.), or by an incorrect determination of the Ca requirement.

3. Consequences of a supply of citrate or of the $\text{Ca}_3\text{-Ci}_2$ or $\text{Mg}_3\text{-Ci}_2$ complexes: metabolic alkalosis, non-physiological Ca concentration.

The increased effort of the process can be limited by a suitable technical realisation; certain additional costs are quite justified in patients with heparin incompatibilities. The supply of citrate or of citrate complexes can be greatly reduced by efficient withdrawal via the membrane (use of a large-area high-flux filter, possibly in combination with post-dilution HDF). A low remaining supply can probably be tolerated; if not, it can also be estimated and compensated by suitable modelling of the dialysis process and of the metabolism of the complexes.

A citrate anti-coagulated dialysis method is known from WO 91/06326. Tri-sodium citrate is added to the arterial supply line of the extra-corporal blood circulation as the anti-coagulant, with the added amount of tri-sodium citrate per time unit only being adapted to the blood stream rate in the extra-corporal circulation. If the blood stream rate increases or falls, the addition rate of tri-sodium citrate is also increased or lowered respectively. The calcium ion concentration of the patient blood is not monitored in a close-meshed manner here, but determined in fairly large time intervals by blood samples. Since a close-meshed or continuous monitoring of the calcium concentration in the blood of the patient is missing and since the amount of added citrate is oriented only on the blood flow rate and not on the calcium level of the patient, it cannot be reliably precluded in this previously known method that calcium values result in the patient's blood which are non-physiological and which can accordingly bring about life-threatening consequences for the patient.

While ion-sensitive sensors are known by means of which the calcium ion concentration or the magnesium ion concentration in the blood of a patient can also be determined in small time intervals, the use of a sensor on the blood side is, however, disadvantageous and therefore undesirable due to a possible toxicity, as a result of sterility demands and for cost reasons.

It can also be necessary to make a concentration determination of ions, atoms or molecules bound in complexes in other applications than dialysis. Even under the assumption that ion-sensitive sensors could be used without disadvantages for the patient, their use in the determination of the concentration of complexed ions frequently does not deliver any results, or any results which can be utilised, since the properties of the ion present in the complex do not allow a meaningful measurement.

It is therefore the object of the present invention to provide a method for determining the concentration of an ion, atom or molecule bound in a complex by means of which the concentration of the ion, atom or molecule to be determined can be reliably found.

This object is solved by a method for determining the concentration of an ion, atom or molecule bound in a complex in which the complexing of the ion, atom or molecule is prevented at least during the concentration determination by adding or withdrawing a substance. The present invention thus has the underlying idea for the purpose of determining the concentration of avoiding the formation of the complex with the ion, atom or molecule or of separating the ion, atom or molecule from such a complex in order then to make the corresponding concentration determination.

The added substance can be an acid. The complexing is in this case prevented by the change in pH associated with the addition of the acid, with the complexing agent being protonated and thus, as it were, deactivated for the complexing of the substance to be determined.

The complexing can be prevented in that the addition of the complexing agent is interrupted or the complexing agent enters into a complex with another substance to be added and in this respect releases the ion, atom or molecule whose concentration is to be determined. The addition of a substance would thus be thinkable which has a higher affinity to the complexing agent than the ion, atom or molecule to be

determined. The latter are "separated" from the complex on the addition of this substance and are then available for a measurement.

In another aspect of the present invention, provision is made that it is a method for determining the ion concentration of the blood of a patient in citrate anti-coagulated haemo-dialysis and/or haemo-filtration. In accordance with the invention, the ion concentration of the blood is here determined on the basis of the determination of the ion concentration in the dialysate. Before the ion concentration in the dialysate is determined, the complexing of the relevant ion is prevented by citrate for the purpose of determining the concentration.

In this way, the ion concentration of the blood of a patient can be monitored at a favourable cost and without safety risks for the patient during the treatment.

Due to the fact that the determination of the ion concentration does not take place in the blood of the patient, but in the dialysate, the substantial advantage results that sensors for measuring the blood/ion concentration and the above-mentioned disadvantages resulting therefrom can accordingly be avoided. It is therefore not necessary to interfere with the extra-corporal blood circulation in order to determine the concentration. This applies correspondingly to the repeated taking of blood samples not required here.

In accordance with a preferred aspect of the present invention, the complexing is prevented in that the citrate addition into the blood circulation is temporarily interrupted. Since the concentration in the dialyser on the blood side does not correspond to the concentration in the patient and since the ions, in particular the Ca ions and Mg ions, are bound to citrate by the complexing, the citrate infusion is interrupted in accordance with this embodiment in order to also obtain the actual ion concentration of Ca or Mg in the dialyser. The interruption of the citrate addition or of the citrate infusion can take place in regular intervals. The infusion of the Ca ions and

Mg ions can be maintained in these intervals since the ions released by the interruption of the citrate addition are largely withdrawn from the blood in the dialyser. The infusion of the Ca ions and of the Mg ions can also be reduced in order to just compensate the partial withdrawal in the dialyser. This monitoring method is discontinuous since the citrate infusion can only be interrupted for short intervals in order to ensure sufficient anti-coagulation. However, this is sufficient to recognise critical trends in time. In the event of under-dosing or over-dosing, or total failure of the Ca/Mg ion infusion, it namely takes some time until critical concentrations are reached in the body. This time lies at around ten minutes and depends above all on the blood flow.

In a further aspect of the present invention, provision is made that the complexing is prevented in that the ion is released from the ion/citrate complex in the dialysate by lowering the pH. The concentration of the ion released in this way is subsequently determined. Such an embodiment of the present invention has the advantage that an interruption of the citrate infusion is not necessary here. If the relevant ion, preferably Ca^{++} and/or Mg^{++} , is released from the ion/citrate complex, the corresponding ion can be determined without problem in the dialysate. The method is, however, relatively complex since an additional infusion is necessary in order to effect the release. Acid must be added on the dialysate side here. In addition, the ion/citrate complex is relatively large with a molecular weight of 504 (with Ca ions) so that a clearance is much lower than for electrolytes. The measurement or estimate of the blood side concentration from the dialysate concentration is then correspondingly more difficult. When setting a suitable pH, care is to be taken that the Ca ion or Mg ion is released as fully as possible since an only part release would result to blood concentration values which would be too low.

In another aspect of the present invention, provision is made that after the interruption of the citrate addition, the measurement of the ion concentration in the dialysate is carried out at the end of a length of time which is composed of a dead time determined

by dead volumes and of a period of time required to achieve a quasi-stationary state. The dead volume results from the volumes of the hose connection between the infusion site for citrate and the site of the measuring point for the corresponding ion concentration. Normally, dead times are to be expected in the range from around 10 to 30s. The concentration on the dialysate side increases thereafter. This increase is not abrupt, but time constants of around 1 to 2 min. are to be anticipated until a quasi-stationary state is achieved. A state is to be understood by this from which changes in the concentrations are negligibly small or lie within a pre-determined tolerance.

In accordance with a preferred aspect of the present invention, provision is made that after the interruption of the citrate addition, the measurement of the ion concentration in the dialysate is repeated a multiple of times and the measured value is determined on the reaching of a quasi-stationary state. The concentration in the dialysate is thus measured at a plurality of times, a concentration course is determined in this way and it can then be evaluated whether the equilibrium concentration is achieved with sufficient precision.

In another aspect of the present invention, provision is made that after the interruption of the citrate addition, the measurement of the ion concentration in the dialysate is repeated a multiple of times and the measured value is determined by extrapolation of the ion concentration obtained in the dialysate. With this method, the equilibrium value is thus extrapolated from an increase behaviour of the concentration in the dialysate measured over a sufficient interval of time. This procedure has the advantage that it is not necessary to wait for the equilibrium to be adopted. However, a knowledge of the time behaviour of the concentration increase is required here.

In accordance with another preferred aspect, the citrate concentration can be interrupted for a pre-determined time interval and the measured value is determined by integration of the area of the response function defined by the ion concentration in the dialysate as a function of time. The citrate infusion can be interrupted, for

example, for a fixed, relatively short time interval, approximately 1 to 2 min. A conclusion can then be made as to the equilibrium concentration by evaluation of the area under a pulse-like response function of the concentration in the dialysate.

The measure of the intermittent interruption of the citrate infusion naturally also interrupts the regional anti-coagulation in the dialyser. However, it cannot be anticipated that a substantial impairment of the anti-coagulation would result from this. For instance, in the so-called dialysis free of heparin, for example, which is actually a completely anti-coagulation-free dialysis with a cyclic rinsing of the extracorporeal circulation, the complication rate due to blood clotting is relatively low (less than 5%). It is therefore not to be anticipated that an intermittent interruption of anti-coagulation, which could then amount in sum to a total of approximately 10 to 20% of the dialysis time, would result in clinical problems.

If complexing is prevented or opened in that the ion is released from the ion-citrate complex in the dialysate by lowering the pH, a pH of 2 to 3 is preferably set since here a correspondingly complete dissociation of the complex can be realised.

The setting of a pH in the dialysate preferably takes place by means of an infusion of acid.

It is particularly advantageous if the dialysate flow is reduced for the purpose of approximating the ion concentration of the dialysate to the ion concentration of the blood of the dialysate flow. The ion concentration on the dialysate side is adapted to the ion concentration on the blood side by a reduction of the dialysate flow.

It was shown theoretically and experimentally that when there is a reduction in the dialysate flow with an unchanging blood flow, the concentration of low-molecular-weight substances approaches the blood plasma concentration more and more. If the dialysate flow is selected to be sufficiently low – dependent on the blood flow, the

molecule in question and the dialyser used – the dialysate concentration is practically identical to the blood concentration; the dialysate then reaches saturation. In the case of ions, the dialysate concentration will, however, differ by some percent from the blood/plasma concentration in this state of the flow equilibrium due to the Donnan effect, which can be taken into account mathematically with knowledge or estimation of the plasma protein content.

In another aspect of the present invention, provision is made that the determination of the ion concentration of the blood takes place without a reduction in the dialysate flow by calculation. Such a procedure has the advantage that the dialysate flow does not need to be lowered and thus the dialysis efficiency is not reduced in this time interval.

Under normal treatment conditions, in which the dialysate flow is larger than or equal to the blood flow, a lower dialysate concentration results with respect to the blood concentration. With knowledge of the dialyser transport properties for the observed molecule/atom (k_0A), of the machine settings (blood and dialysate flow) and of the haematocrit, the blood plasma concentration can be calculated in a good approximation from the measured concentration on the dialysate side. With knowledge of the clearance, the concentration on the blood side is calculated from the simple formula

$$C_{Bi} := (Q_D/K) * C_{Do}$$

where C_{Bi} is the entry concentration on the blood side, C_{Do} is the measured exit concentration on the dialysate side, Q_D is the dialysate flow and K is the clearance. K is given for an in vitro situation with a purely diffusing transfer by:

$$K := Q_B \cdot \frac{\exp\left[k_0A \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right] - 1}{\exp\left[k_0A \cdot \left(\frac{1}{Q_B} - \frac{1}{Q_D}\right)\right] - \frac{Q_B}{Q_D}}$$

Corresponding, more complex formulae are also available for the in vivo situation, likewise for haemodialysis with ultra-filtration and for filtration (HF) or combined filtration/diffusion (HDF) processes. This mathematical formula, which can be used for any desired dialysis situation, has been validated with in vitro and in vivo measurements and is available in a user-friendly form in the form of the software "Clearance Calculation Tool CCT" from FMC.

The possibility of reducing the dialysate flow is to be preferred when a precise measurement is required. However, it has the disadvantage that the dialysate flow has to be lowered for some minutes and that thus the dialysis efficiency is reduced correspondingly in this time interval. If, however, no very precise measurements are required for a monitoring of the Ca ion concentration, the method of calculating the ion concentrations without lowering the dialysate flow can also be used in which, accordingly, no influencing of the dialysis by the measuring method takes place, except for the intermittent interruption of anti-coagulation.

It is particularly advantageous if the detection of the ion concentration in the dialysate takes place by means of an ion-sensitive sensor in the dialysate flowing from the dialyser. The precision of the determination of the ion concentration of the blood is essentially given by the sensor system. Since an incorrect display of the sensor in combination, for example, with an incorrect dosing represents a high potential risk for the patient, the function of the sensor must be ensured by a suitable test or by other measures. A repeated function test of the sensor during dialysis can be necessary, with the test intervals being able to be oriented on the time interval within which a critical state can develop for the patient (some 10 minutes). Alternatively, or additionally, redundant sensor systems can be used. It is also possible to provide security systems which immediately detect and put on display a characteristic failure behaviour of the sensor.

In another aspect of the present invention, provision is made that the determined ion concentration of the blood of a patient serves as a controlled variable whose value is influenced by the control variables of citrate addition and/or addition of a substitution medium containing ions. A closed loop can thus be realised with a corresponding regulating unit here by which a desired value of the concentration of Ca ions and/or Mg ions can be set in the patient's blood. An independently operating monitoring system for the haemo-dialysis and/or haemo-filtration anti-coagulated by citrate can be realised in this way by which a physiological value of the concentration of Ca ions and/or Mg ions can always be set in the patient's blood. The citrate addition or the addition of the corresponding substitution medium containing ions can serve as the control variables. However, when selecting the citrate addition as the control variable, it must be considered that these must not fall below certain limits in order to keep the ion concentrations low in the region of the dialyser, which is necessary in order to effectively avoid coagulation.

A particularly reliable embodiment of the following invention results from an alarm being triggered when the ion concentration determined in the blood of the patient lies outside a permitted range or differs from a permitted value. An alarm can be triggered when an individual measurement results in critically high or low values or when a critical trend is determined. Additionally or alternatively to an alarm, suitable counter-measures can be initiated such as a bypassing of the machine, stopping of the infusions, changing of the infusion rates, etc.

In another aspect of the invention, provision is made that the ion concentration in the compartment of the dialyser on the blood side is determined without an interruption to the citrate supply and is compared with a permitted threshold value and the citrate supply is changed in dependence on this comparison. Such a procedure is meaningful to check whether the citrate addition is sufficient to lower the Ca ion concentration by so much that the coagulation risk is reduced to the desired level. This naturally has to be determined with the citrate supply switched on since the excess free Ca has to be

determined with citrate supply. A regulating system is possible here which automatically varies the citrate infusion rate in accordance with the measured Ca ion concentration. The required Ca/Mg ion substitution can also be determined in this way.

As stated above, the ions are preferably calcium ions and/or magnesium ions which are both bound in corresponding complexes by citrate. The method is preferably carried out while determining the Ca ion concentration in the dialysate.

The present invention further relates to a dialyser having a haemo-dialyser and/or a haemo-filter and having an extra-corporal blood circulation, with which means for the adding of citrate to the blood are connected upstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter and means for the adding of a substitution solution containing ions to the blood are connected downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter, and having a dialysate line which has means to detect an ion concentration in the dialysate downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter with respect to the direction of flow. The means for detecting the ion concentration are preferably designed as one or more ion-sensitive sensors. A redundant design increases the operational reliability of the dialyser and allows the fast recognition of incorrect measurements.

A reliable embodiment of the dialyser can be realised in that a test device is provided which makes a functional check of the sensor(s) in time intervals or on actuation by an operator.

Means can be in communication with the dialysis line for the addition of a substance by which the pH of the dialysate can be changed. In this way, the ion to be determined can be determined by the pH change in its concentration after its release from the complex.

The means for the addition of the substance can be disposed such that the addition takes place downstream of the dialyser with respect to the direction of flow of the dialysate.

In accordance with another aspect of the present invention, means are provided by which the dialysate flow can be temporarily reduced. The ion concentration in the blood can be calculated particularly precisely from the ion concentration in the dialysate by the reduction in the dialysate flow.

A control unit can be provided which controls the means for the addition of citrate to the blood in time intervals or on actuation by the operator such that the addition is temporarily interrupted and which after the start of the interruption of the citrate addition records the concentration value determined by the means for detecting an ion concentration in the dialysate continuously or in time intervals.

The control unit can be designed such that this determines the measured value of the Ca^{++} ion concentration in accordance with a method in accordance with claims 7 to 10.

In accordance with another preferred design of the present invention, a regulating unit can be provided which is connected to the ion-sensitive sensor and to the means for adding citrate and/or to the means for adding a substitution solution containing ions and which initiates an increase or decrease in the addition amount of citrate and/or of substitution solution containing ions in dependence on the comparison between a nominal value or a nominal value range and the determined actual value of the ion concentration. In this way, the concentration in the blood of the patient can be regulated to a desired value or in a desired interval.

The regulating unit and/or the means for the addition of citrate can be designed such that the concentration of citrate cannot be lowered below a threshold value. It is

prevented in this way that the citrate concentration does not fall below a certain value which is required for the effective prevention of coagulation.

An alarm device can be provided which triggers an alarm on determination of a critical individual measurement of the ion concentration or on determination of a critical trend of individual measurements. The operator's attention is thus drawn to such a critical state, for example acoustically and/or visually.

Further details and advantages of the present invention are explained in more detail by means of an embodiment illustrated in the drawing, There are shown:

- Fig. 1: a schematic representation of a haemo-dialysis method having citrate anti-coagulation with solutions used and the position of the supply;
- Fig. 2: a schematic illustration in accordance with Fig. 1 with an additional representation of a Ca ion sensor in the dialysate line leading away from the dialyser;
- Fig. 3: a representation of the adaptation of the concentration on the dialysate side to the concentration on the blood side of an NaCl solution on reduction of the dialysate flow (in vitro experiment);
- Fig. 4 a representation of the simulation of the concentration development to be expected in the dialysate with an intermittent interruption of the citrate infusion; and
- Fig. 5 a schematic representation of a haemo-dialysis method having anti-coagulation by citrate; determination of the Ca ion concentration by dissociation of the Ca citrate complexes in the dialysate.

Fig. 1 shows a haemo-dialysis method with anti-coagulation by citrate in a schematic representation. By the addition of tri-sodium citrate (see Pos. 1) in the part of the extra-corporal circulation which leads from the patient to the dialyser, the concentration of free Ca ions is reduced by so much that the clotting cascade is interrupted. A tri-calcium bicitrate complex is created. A further reduction in the concentration of Ca ions in the blood is caused in that dialysate free of Ca (see Pos. 2) is used so that a correspondingly high gradient of the Ca ion concentration over the membrane results. In order to avoid a non-permitted depletion of calcium, and also magnesium which is also bound by citrate, in the body of the patient, a substitution solution (see Pos. 3), which contains the Ca ions and Mg ions in an adapted concentration, is infused into the venous side of the extra-corporal circulation. The corresponding substitution solution can naturally also be infused into a separate venous entry of the patient.

To carry out the method of the invention, the complexing of the Ca/citrate complex is prevented, for example, in that the addition of citrate is temporarily interrupted. The Ca concentration increases accordingly and the Ca ion concentration on the dialysate side can be measured by the Ca sensor visible in Fig. 2. The parameters Q_D and Q_B characterise the dialysate flow and blood flow respectively. A determination of the Ca ion concentration in the patient's blood is possible in that the dialysate flow is reduced by so much that the Ca ion concentration on the dialysate side is adapted to the Ca ion concentration on the blood side. The concentration on the blood side can be determined without a change to the blood flow and dialysate flow usual in the treatment from the measured concentration on the dialysate side also by means of the known above-mentioned relationships between the entry concentration of the Ca ions on the blood side, the measured starting concentration of the Ca ions on the dialysate side, the dialysate flow and the clearance.

Fig. 3 shows the adaptation of the concentration of an NaCl solution on the dialysate side to the concentration on the blood side on a reduction of the dialysate flow. If the

dialysate flow is selected to be sufficiently low – dependent on the blood flow, the relevant molecule and the dialyser used – the dialysate concentration practically corresponds to the blood concentration. The dialysate then reaches saturation. In this way, the concentration in the blood can be determined with good precision from the measured concentration in the dialysate.

Fig. 4 shows the response function of the Ca ion concentration in the dialysate with an abrupt interruption of the citrate infusion. The rectangle function shown reproduces the time curve of the citrate infusion. As can be seen from Fig. 4, the citrate infusion is interrupted in the time interval $t = 1$ to $t = 4$. The other curve shown reproduces the concentration curve of Ca ions on the dialysate side. The ordinates of both figures and the abscissa have any desired units since it is not a question of absolute values here. After the infusion flow has been switched off ($t = 1$), the low Ca ion concentration will initially still remain at the site of the sensor. The reason is that the volume of the hose connections acts as a dead volume between the infusion point and the position of the sensor. Dead times in the range from approximately 10 to 30 s are usual. As can further be seen from Fig. 4, the Ca ion concentration on the dialysate side subsequently increases. Due to the mixing of blood and dialysate with a respective high and low citrate concentration above all in the dialysate, the increase will not be sharp, but the concentration will approximate to an equilibrium value. The increase is illustrated in a simplified manner as an exponential function in Fig. 4. Usually, time constants from approximately 1 to 2 min can be anticipated with this. Then a quasi-stationary state is reached so that the concentration determined here can serve with good precision as the measured value. After the citrate infusion is turned back on ($t = 4$), the dead time first becomes effective again. Subsequently, the Ca ion concentration falls in order to finally approximate to the low equilibrium value with an on-going citrate infusion.

Fig. 5 shows a method variant in which the interruption of the citrate infusion is not necessary. Here, the Ca ion concentration is determined in that the Ca ion is again

released from the Ca citrate complex. This takes place by the supply of an acid (see Pos. 4). In this way, the pH is preferably reduced to a range from 2 to 3, which results in a dissociation of the complex and correspondingly releases the Ca ions. The advantage of this method variant is that no interruption of anti-coagulation takes place since the citrate addition is not interrupted.

The present invention makes it possible to monitor the actual physiologically relevant and critical parameters of the Ca ion concentration and the Mg ion concentration of the patient's blood during the whole therapy such that it is ensured at every point of the treatment that a state endangering the health of the patient is precluded. The prerequisite is naturally that the determination of the Ca ion value and of the Mg ion value takes place reliably. A good reliability can be achieved here by a redundant sensor embodiment or by sensors which perform self-tests. In addition to the use of sensors, other methods can naturally also be used to determine the ion concentration.

Whereas previously known monitoring systems generally only relate to individual technical components such as the monitoring of a pump with separate or integrated monitoring systems, for example droppers which allow the monitoring of an infusion, the monitoring of the ion concentration of the patient in accordance with the invention as the actual physiologically relevant critical parameter includes the whole therapy and thus takes every partial aspect of the method into account.

23 March 2001
03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

A method for determining concentration; a dialyser

Claims

1. A method for determining the concentration of an ion, atom or molecule bound in a complex,

characterised in that

the complexing of the ion, atom or molecule is prevented at least during the determination of the concentration by the addition or withdrawal of a substance.
2. A method in accordance with claim 1, wherein the added substance is an acid and the complexing is prevented by a pH change.
3. A method in accordance with claim 1, wherein the complexing is prevented in that the addition of the complexing agent is interrupted or that the complexing agent enters into a complex with another added substance and thereby releases the ion, atom or molecule whose concentration is to be determined.

4. A method in accordance with any of claims 1 to 3, wherein it is a question of a method for determining the ion concentration of blood of a patient in haemo-dialysis and/or haemo-filtration anti-coagulated with citrate, with the ion concentration of the blood being determined on the basis of the determination of the ion concentration in the dialysate and with the complexing of the relevant ion with citrate being prevented before the determination of the ion concentration in the dialysate for the purpose of determining the concentration.
5. A method in accordance with claim 4, wherein the complexing is prevented in that the citrate addition into the blood circulation is temporarily interrupted.
6. A method in accordance with claim 4, wherein the complexing is prevented in that the ion is released from the ion/citrate complex in the dialysate by lowering the pH.
7. A method in accordance with claim 5, wherein the measurement of the ion concentration in the dialysate is carried out after interrupting the citrate addition at the end of a length of time which is composed of a dead time caused by dead volumes and of a period of time required to reach a quasi-stationary state.
8. A method in accordance with claim 5, wherein the measurement of the ion concentration in the dialysate is carried out a multiple of times after interrupting the citrate addition and the measured value is determined after reaching a quasi-stationary state.
9. A method in accordance with claim 5, wherein the measurement of the ion concentration is repeated a multiple of times after interrupting the citrate

addition and the measured value is determined by extrapolation of the ion concentrations obtained in the dialysate.

10. A method in accordance with claim 5, wherein the citrate concentration is interrupted for a pre-determined time interval and the measured value is determined by integration of the area of the response function defined by the ion concentration in the dialysate as a function of time.
11. A method in accordance with claim 6, wherein the pH is set to the range pH = 2-3.
12. A method in accordance with either of claims 6 or 11, wherein the setting of the pH in the dialysate takes place by means of an infusion of acid.
13. A method in accordance with any of claims 4 to 12, wherein the dialysate flow is reduced for the purpose of approximating the ion concentration of the dialysate to the ion concentration of the blood.
14. A method in accordance with any of claims 4 to 13, wherein the determination of the ion concentration of the blood takes place by calculation without reducing the dialysate flow.
15. A method in accordance with any of claims 4 to 14, wherein the detection of the ion concentration in the dialysate takes place by means of an ion-sensitive sensor in the dialysate flowing away from the dialyser.
16. A method in accordance with any of claims 4 to 15, wherein the determined ion concentration of the blood of a patient serves as a controlled variable whose value is influenced by the control variables of citrate addition and/or addition of a substitution medium containing ions.

17. A method in accordance with any of claims 4 to 16, wherein an alarm is triggered when the determined ion concentration in the blood of the patient lies outside a permitted range or differs from a permitted value.
18. A method in accordance with any of claims 4 to 17, wherein the ion concentration in the compartment of the dialyser on the blood side is determined without interrupting the citrate supply and is compared with a permitted threshold value of the ion concentration and the citrate feed is changed in dependence on this comparison.
19. A method in accordance with any of claims 4 to 18, wherein the ions are calcium ions and/or magnesium ions.
20. A dialyser having a haemo-dialyser and/or a haemo-filter and having an extra-corporal blood circulation with which means for the adding of citrate to the blood are connected upstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter and means for the adding of a substitution solution containing ions to the blood are connected downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter, and having a dialysate line which has means for the detection of an ion concentration in the dialysate downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter with respect to the direction of flow of the dialysate.
21. A dialyser in accordance with claim 20, wherein the means for the detection of the ion concentration are designed in the form of one or more ion-sensitive sensors.

22. A dialyser in accordance with claim 21, wherein a test device is provided which performs a function check of the sensor(s) in time intervals or on actuation by an operator.
23. A dialyser in accordance with any of claims 20 to 22, wherein means for adding a substance are connected to the dialysis line by which the pH of the dialysate can be changed.
24. A dialyser in accordance with claim 23, wherein the means are disposed such that the addition takes place downstream of the dialyser with respect to the direction of flow.
25. A dialyser in accordance with any of claims 20 to 24, wherein means are provided by which the dialysate flow can be reduced temporarily.
26. A dialyser in accordance with any of claims 20 to 25, wherein a control unit is provided which controls the means for adding citrate to the blood in time intervals or on actuation by the operator such that the addition is temporarily interrupted and which records the concentration value determined by the means for detecting an ion concentration in the dialysate after the start of the interruption of the citrate addition continuously or in time intervals.
27. A dialyser in accordance with claim 26, wherein the control unit is designed such that this determines the measured value of the Ca^{++} ion concentration in accordance with a method in accordance with claims 7 to 10.
28. A dialyser in accordance with any of claims 20 to 27, wherein a regulating unit is provided which is connected to the means for detecting an ion concentration

in the dialysate and to the means for adding citrate and/or to the means for adding a substitution solution containing ions and which initiates an increase or a lowering of the addition amount of citrate and/or of substitution solution containing ions in dependence on the comparison between a nominal value or a nominal value range and the determined actual value of the ion concentration.

29. A dialyser in accordance with claim 28, wherein the regulating unit and/or the means for adding citrate are designed such that the concentration of citrate cannot be lowered below a threshold value.
30. A dialyser in accordance with any of claims 20 to 29, wherein an alarm unit is provided which triggers an alarm on determination of a critical individual measurement of the ion concentration or on determination of a critical trend of individual measurements.

23 March 2001
03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

A method for determining concentration; a dialyser

Abstract

The present invention relates to a method for determining the concentration of an ion, atom or molecule bound in a complex. A reliable determination of the concentration of the ion, atom or molecule to be determined is possible in accordance with the invention in that the complexing of the ion, atom or molecule is prevented at least during the determination of the concentration by the addition or withdrawal of a substance. The present intervention further relates to a dialyser having a haemo-dialyser and/or a haemo-filter and having an extra-corporal blood circulation with which means for the adding of citrate to the blood are connected upstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter and means for the adding of a substitution solution containing ions to the blood are connected downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter, and having a dialysate line which has means for the detection of an ion concentration in the dialysate downstream of the haemo-dialyser and/or of the haemo-filter with respect to the direction of flow of the dialysate.

Fig. 1

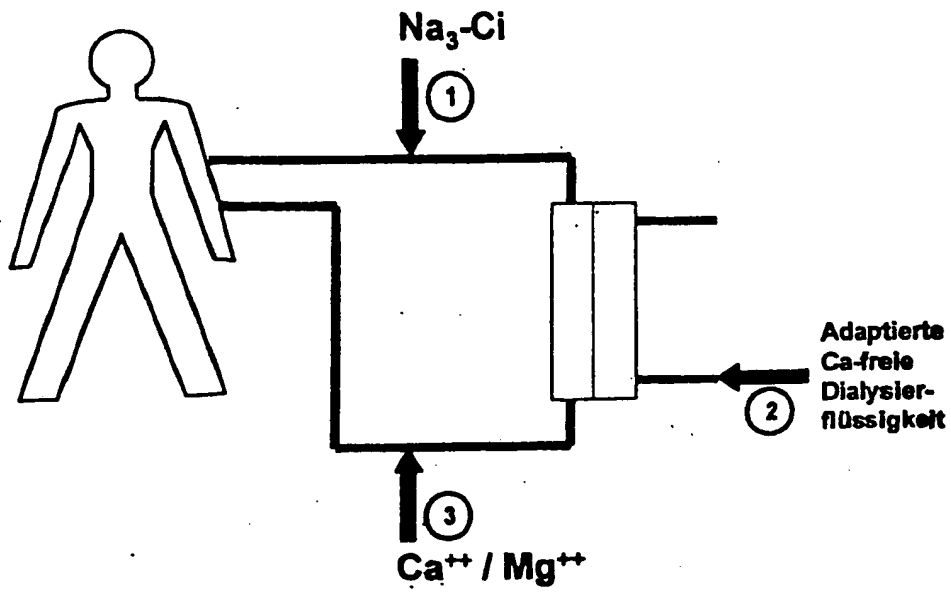


Fig. 2

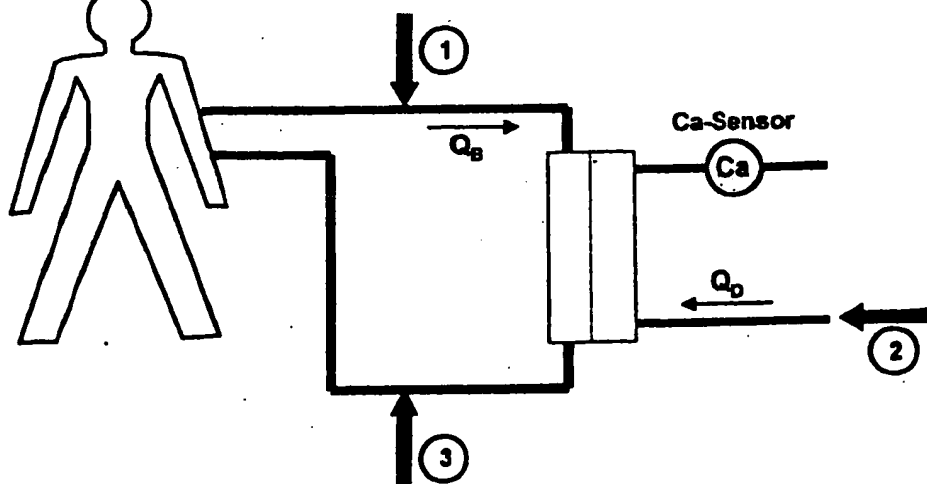


Fig. 3

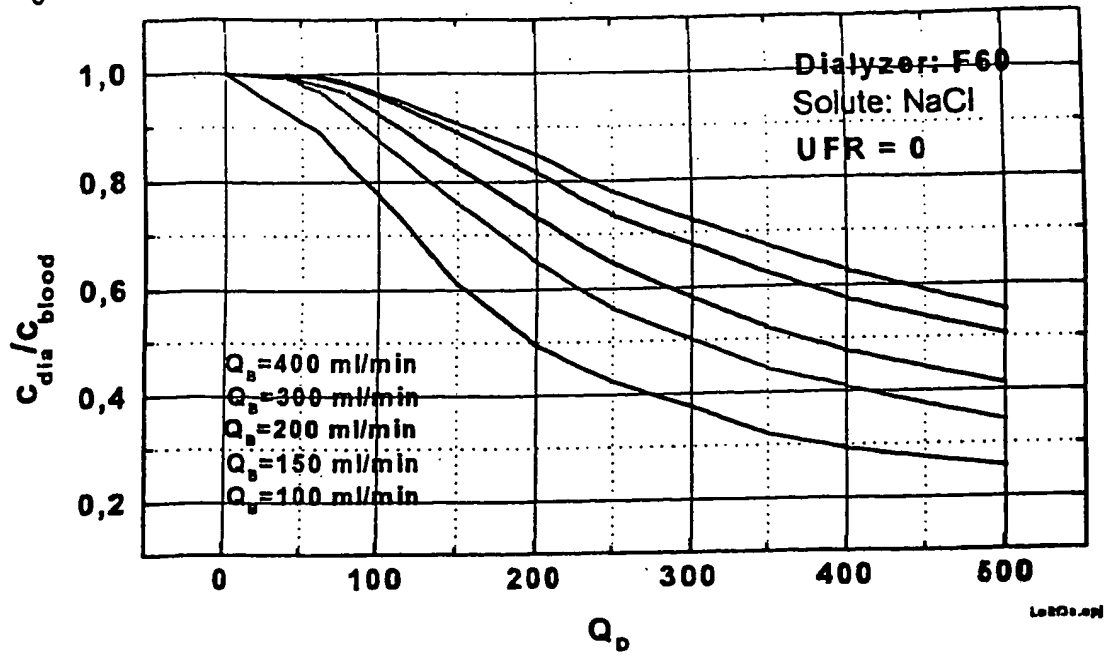


Fig. 4

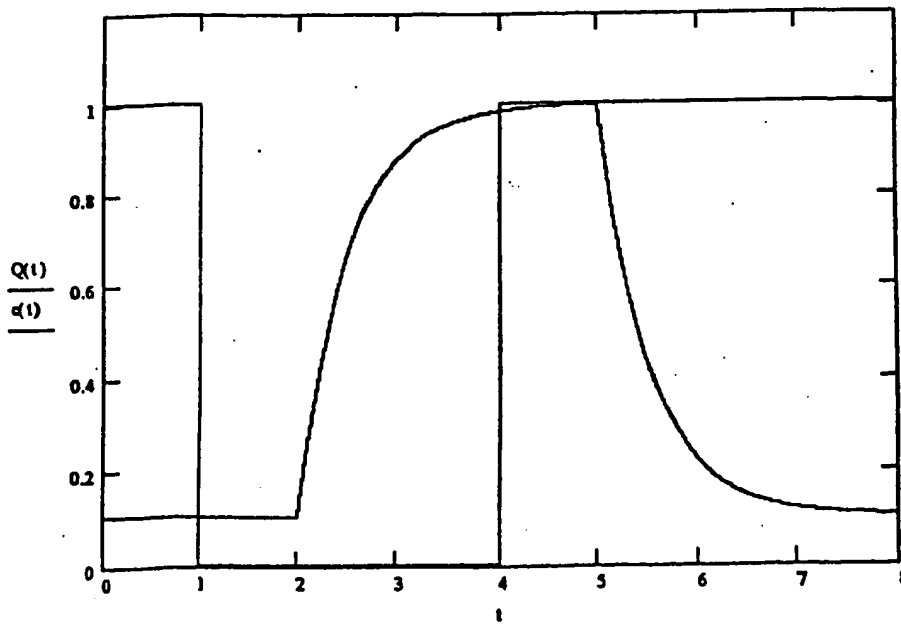


Fig. 5

